

氏名	齋 藤 玲
学 位 の 種 類	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 4290 号
学位授与年月日	平成15年 3 月25日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	過飽和溶液における会合体形成とその構造に着目した <i>p</i> -アセトアニシド の晶析挙動解明
論文審査委員	主 査 教 授 大 嶋 寛 副主査 教 授 荻 野 健 治 副主査 教 授 米 澤 義 朗

論 文 内 容 の 要 旨

晶析は、重要な分離精製技術であるとともに、粉末医薬品などの機能性個体の製造技術でもある。晶析操作の主目的は結晶多形などの結晶特性を制御することであるが、これを確実に行う操作法は確立されていないというのが現状である。その原因として、結晶化のメカニズムに関する知見が不足していて、晶析技術が体系化されていないことが挙げられる。

本論文は、溶液からの結晶生成について、結晶化のメカニズム解明を目的としたものである。*p*-アセトアニシド (PAC) をモデル化合物として用い、溶質分子間、溶質と不純物間、さらに溶質と溶媒間の会合体形成に焦点をあてて、溶液中の溶質の挙動と晶析挙動との関係について検討した結果をまとめた。

第1章では、クロロホルムを溶媒としてPACの過飽和および未飽和溶液を調製し、それらについてNMR測定を行った。PAC分子が分子間水素結合を通して、過飽和のみならず未飽和でも会合体を形成していることを見いだした。結晶のX線構造解析と溶液のNMR測定から、溶液中に形成される会合体の構造は、結晶の構造とは異なっていることがわかった。そこで、溶液中の会合体は必ずしも結晶核ではなく、核形成には会合体の結晶構造への転移を必要とすると結論した。また、これに必要な時間が結晶析出までの誘導期間であると推論した。

第2章では、PACの化学構造類似体である*p*-アセトアセトアニシド(APAC)を不純物として用い、溶液中におけるPAC分子間、APAC分子間およびPAC・APAC分子間の水素結合形成に焦点をあてて、PACの結晶化に及ぼす不純物の影響について検討した。その結果、PACは、APACとも水素結合を形成することによって、PACの核形成とPAC結晶の(100)面の成長を阻害することを明らかにした。

第3章では、溶媒として、クロロホルムにアセトンを混合した混合溶媒を用い、溶媒と溶質の相互作用が晶析挙動に及ぼす影響について検討した。その結果、PACとアセトンは、溶液中で水素結合を形成すること、溶媒のアセトン組成が増大するとともに、PAC・アセトン間の水素結合が重大となり、第1章で述べたPAC分子間の会合体形成が抑制されることがわかった。また、このPAC分子間の会合体形成抑制が、結晶析出までの誘導期間を短くすることがわかった。これは、第1章で言及した核形成に不利なPAC分子間の会合体形成が抑制されたためであると推論した。

最後に、以上の研究結果を総括した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

晶析操作の主目的は結晶多形などの結晶特性を制御することであるが、これを確実に行う操作法は確立されていないのが現状である。その原因の1つとして、結晶化のメカニズム、とくに液相核形成のメカニ

ズムが解明されていないことが挙げられる。

本論文は、溶液からの結晶生成について、結晶化のメカニズム解明を目的としたものである。*p*-アセトアニシジド(PAC)をモデル化合物として用い、溶質分子間、溶質と不純物間、さらに溶質と溶媒間の会合体形成に焦点をあてて、溶液中の溶質の挙動と晶析挙動との関係について検討した結果をまとめている。

まず、クロロホルムを溶媒としてPACの過飽和および未飽和溶液を調製し、それらのNMR測定を行い、PAC分子が分子間水素結合を介して、過飽和のみならず未飽和でも会合しているという知見を得ている。また、溶液のNMR 測定と結晶のX線構造解析の結果から、溶液中に形成される会合体の構造は、結晶の構造とは異なることを明らかにしている。これらの結果より、核形成には会合体の結晶構造への転移を必要とすること、およびこれに必要な時間が結晶析出までの誘導期間であると結論している。

次に、PACの化学構造類似体である*p*-アセトアセトアニシジド(APAC)を不純物として用い、溶液中におけるPAC分子間、APAC分子間およびPAC・APAC分子間の水素結合形成に焦点をあてて、PACの結晶化に及ぼす不純物の影響について検討している。その結果、APACはPACと水素結合を形成することによって、PACの核形成とPAC結晶の(100)面の成長を阻害することを明らかにしている。

さらに、溶媒として、クロロホルムにアセトンを混合した混合溶媒を用い、溶媒と溶質の相互作用が晶析挙動に及ぼす影響について検討しており、PACとアセトン間の水素結合形成によって、PAC分子間の会合体形成が抑制されるという知見を得ている。会合体形成の抑制とともに、結晶析出までの誘導期間が短くなったことより、会合体の形成は必ずしも核形成に有利に作用しないと結論している。

最後に、以上の研究結果を総括している。

以上のように、本研究は、結晶核形成のメカニズムを溶液中の溶質分子の挙動から解明しようとしたもので、得られた研究成果は、晶析工学の発展に資すること大である。よって、本論文の著者は博士(工学)の学位を受ける資格を有するものと認める。